



全身型重症筋無力症の症状変動と QOL への影響：

患者報告アウトカムを用いた前向き観察研究のデザインと 患者背景

鶴沢顕之¹⁾／浅野帝太²⁾／佐賀洋介²⁾／堀尾浩史²⁾／高野智子²⁾／能登真一³⁾

● 要旨

目的：全身型重症筋無力症（gMG）患者では、症状に日内・日差変動が生じることが生活の質（QOL）や就労に影響する一因となっている。しかしながら、臨床現場の評価のみでは患者の症状変動の把握は難しい。症状変動を経時的に追跡する手段として、スマートフォンを用いた電子的患者報告アウトカム（ePRO）の収集が有用である可能性がある。本研究は、gMG 患者を対象に頻回に ePRO を収集することで症状の変動と QOL の関連を明らかにすることを目的とする。今回は、本研究の研究デザインと初期登録時の患者背景について報告する。

方法：本研究は、本邦在住で速効性治療（FT）を受けている成人 gMG 患者を対象とした前向き観察研究（jRCT1050250104）である。募集期間は 2025 年 9 月から 10 月まで、観察期間は 120 日とした。スクリーニング対象症例はウェブアンケートを通じて自身の状況を報告した。電子的同意取得後、参加者のスマートフォン上のウェブアプリを介して ePRO を収集する。主要評価項目は週次で取得する MG-ADL の時点間変化で、2 点以上の悪化を臨床的に意義のある悪化イベントと定義する。副次評価は Patient Acceptable Symptom State（PASS）および Work Productivity and Activity Impairment-General Health（WPAI-GH）、MG-QOL 15r、Fatigue Severity Scale（FSS）、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）で、HADS 以外はいずれも週次で測定する。

現時点までの知見：2025 年 9 月 17 日時点でスクリーニング・登録は進行中であり、15 例の患者がスクリーニングされ、そのうち 7 例が登録された。登録された 7 例全例がなんらかの就労就学への影響を経験しており、研究参加時点において、パートタイム・非常勤が 4 例（57.1%）と就労形態の多くを占めている上、フルタイム・正社員として就労できている患者はいなかった。さらに、自身の症状を医師によく理解してもらえていると感じている患者は 1 例（14.3%）に留まっており、医師と治療目標について十分共有していると感じている患者はいなかった。

考察：FT 治療中の gMG 患者に対する ePRO 収集は、日本の実臨床で有益である可能性が示唆された。特に、FT 間の症状コントロールの不安定さを患者視点で可視化しつつ、QOL や就労への影響を併せて把握し得ると考えられた。症例の蓄積と解析の追加により、治療間隔や介入方針の最適化に資する知見が得られることが期待される。

キーワード：全身型重症筋無力症（gMG）、健康関連の生活の質（HRQoL）、就労、電子的患者報告アウトカム（ePRO）、MG-ADL

1) 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

2) Johnson & Johnson メディカルアフェアーズ本部

3) 新潟医療福祉大学 医療経済・QOL 研究センター

【連絡先】浅野帝太；Johnson & Johnson メディカルアフェアーズ本部

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2 Email : tasano8@its.jnj.com

はじめに

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis : MG) は、神経筋接合部に対する自己免疫反応により骨格筋の易疲労性と筋力低下を呈する疾患であり、症状は活動で増悪し休息で軽快するという変動性を示す^{1)~3)}。とりわけ全身型 MG (generalized MG : gMG) では、眼症状、球麻痺、四肢・呼吸筋の障害が出現し、日内・日差変動を伴う症状が患者の日常生活動作 (ADL) に影響する。こうした症状の揺らぎは予測することが難しく、患者の健康関連の生活の質 (Health-Related Quality of Life : HRQoL) や就労・社会参加、精神的健康 (不安・抑うつ) に大きな負担をもたらすことが多数の研究で示されている^{4)~9)}。

MG の治療は、歴史的に経口ステロイドの長期投与が主軸であった。しかし、中等量以上のステロイド内服が長期化することによる合併症で QOL を損なうことが問題視され、近年は治療目標である「経口プレドニゾロン 5 mg/日以下で軽微症状 (Minimal Manifestations : MM) レベル (MM-5 mg) 以上」を達成するために、早期速効性治療戦略 (Early Fast-acting Treatment : EFT) へとガイドラインの推奨が変化してきた¹⁾¹⁰⁾。EFT は、免疫グロブリン療法 (Intravenous immunoglobulin G : IVIg)、血漿浄化療法 (Plasmapheresis : PP)、メチルプレドニゾロン静脈内投与 (Intravenous Methyl Prednisone : IVMP) などの FT を、単独もしくは組み合わせで治療開始早期に行うもので、従来の経口ステロイドを中心とした治療法よりも MM-5 mg への早期到達率が改善することが報告されている¹¹⁾¹²⁾。

国際ガイダンスでは、難治例や免疫抑制薬の適応困難例に対して IVIg の維持療法が選択肢となり得るとされ、日本の実臨床においても、FT は増悪時のみならず、間歇的な維持治療としても用いられている¹⁾³⁾¹³⁾。しかし、こうした間歇的な FT を行っている期間に生じている患者の症状変動を医療者は捕捉しにくい。MG の症状が、変動し予測困難であること自体が患者の負担になることから、診療場面外での頻回なモニタリングは治療方針を考える上で重要であると考えられる。

近年、電子的患者報告アウトカム (electronic patient reported outcome : ePRO) を用いたりモー

トモニタリングが徐々に普及しており、慢性疾患の症状や QOL を、外来頻度を超える高密度で継続的に取得できることが示されている¹⁴⁾¹⁵⁾。MG 領域においても、スマートフォン等を用いた前向き観察研究により、日次から週次の ePRO を収集し、症状推移や増悪を適切に捉えるシステムの実現可能性が報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。こうしたデジタルプラットフォームは、外来依存の症状把握から「日常生活下での継続的な症状把握」への転換を可能にすることが期待される。

本研究では、頻回に ePRO の収集を行うことで、FT 間の症状の不安定さを患者視点で可視化することを目的とする。具体的には、FT 療法を受けている gMG 患者を対象に、スマートフォンを用いて週次 ePRO を前向きに収集する。さらに、ePRO の報告により、gMG の症状および症状の変動が QOL や就労状況に与えている影響を探索的に評価する。今回の報告では、研究のプロトコルを記述すると共に、初期に登録された患者の背景について分析する。

方 法

1) 研究デザイン

本研究は、日本における gMG 患者を対象とした前向き観察研究 (jRCT1050250104) である。対象者は日本国内の患者会 (重症筋無力症患者会、全国筋無力症友の会) を通じて募集し、研究専用ウェブサイト上で電子的同意 (electronic Consent : eConsent) を得る、研究参加に病院への受診を前提としない「サイトレス研究」で実施する。観察期間は 120 日とし、データは参加者が自ら所有するスマートフォンのウェブアプリを用いて収集する。研究の概略はプロトコルの図 1 に示されている。

研究計画は 2025 年 8 月 28 日に行われた医療法人平心会大阪治験病院倫理委員会で承認を得た (承認番号 : 024ERC)。

患者の募集期間は 2025 年 9 月から 10 月までとする。研究参加日から 120 日目までのデータ収集を完了すれば、研究参加を終了する。最後の患者の最終データ収集が完了した時点で、研究を終了する。

2) 対象患者

前向き観察研究のプロトコルにおいて定めた組み

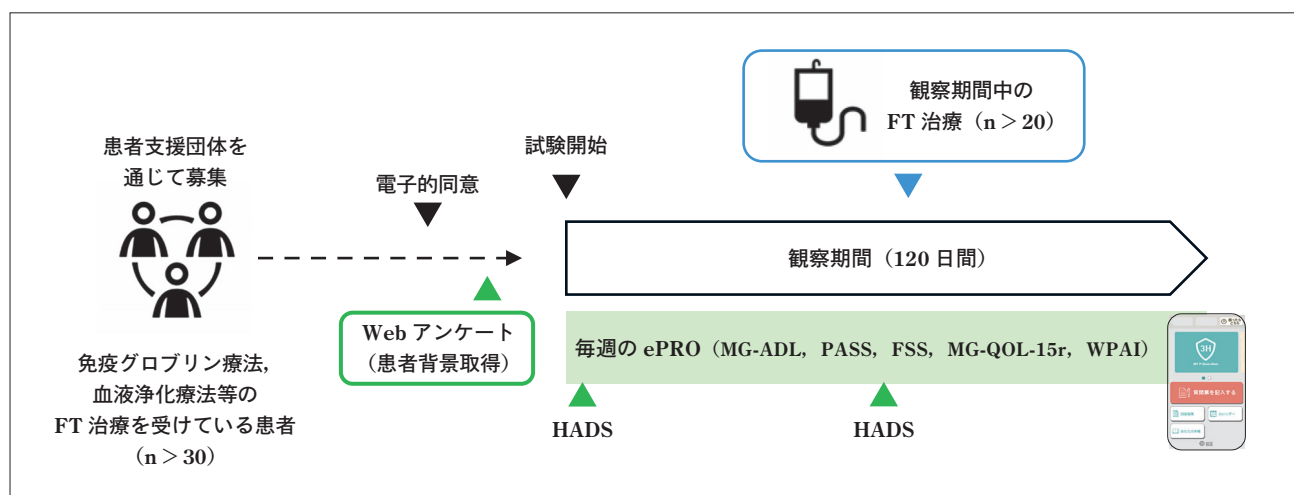


図1 研究デザインの概略

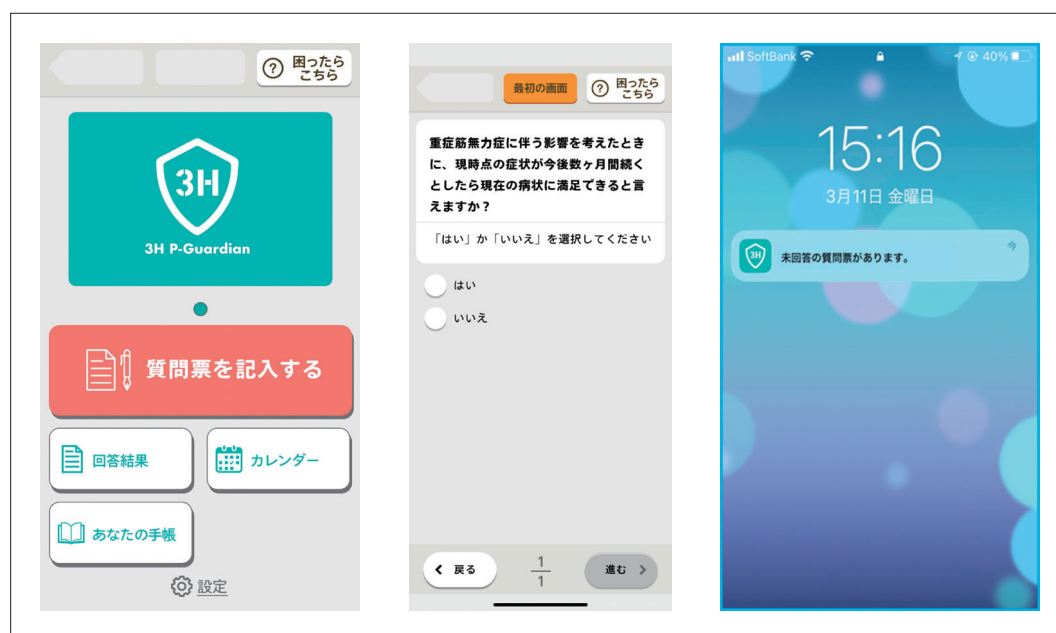


図2 スマートフォンアプリ画面

入れ基準は次のとおりである。(1) eConsent 取得時の年齢が18歳以上かつ日本在住, (2) gMG の確定診断がある, または日本の指定難病 (MG) の認定がある, (3) 患者本人 (該当する場合は法的に認められた代諾者を含む) が参加に同意し eConsent に署名している, (4) 日本国内の外来診療で gMG 症状に対して FT (IVIg, PP, IVMP のいずれか, または併用) による治療を受けている, (5) 研究開始時点の MG-ADL が4点以上, (6) スマートフォンアプリに回答する能力と意思がある, (7) 必要アプリをダウンロード可能な個人用スマートフォンを保有している。

除外基準としては, (1) MG-ADL スコアが4未満, または MM 以上の良好な状態, (2) 眼筋型 MG [アメリカ重症筋無力症財団 (Myasthenia Gravis Foundation of America : MGFA) 分類クラス I], (3) 夜間勤務または夜勤シフトでの就労, (4) 先進治療 [胎児性 Fc 受容体 (FcRn) 阻害薬, 補体阻害薬] で維持治療中, のいずれかを満たす患者とした。

参加症例数は30例以上とし, そのうち120日以内に次回 FT を実施する20例超を主要解析対象とする。

3) 評価項目

主要評価項目はMG-ADLスコアとし、前回観測からのMG-ADLスコアの変化を測定する。MG-ADLは1週間の想起期間を有する8項目（歯磨きまたは整髪、椅子からの起立、複視、眼瞼下垂、咀嚼、嚥下、発声・構音、呼吸）を各0～3点で評価し、総得点0～24で高得点ほど重症度が高い尺度である¹⁸⁾。前回観測から2点以上のMG-ADLスコアの悪化を臨床的に意味のある悪化イベントと定義し、次回FT実施までの臨床的に意味のある悪化イベントの回数を測定する¹⁹⁾。

副次評価項目は、患者の許容可能な症状状態（patient acceptable symptom state : PASS）、仕事の生産性および活動障害-健康全般（work productivity and activity impairment-general health : WPAI-GH）、MG-QOL 15r, fatigue severity scale (FSS), hospital anxiety and depression scale (HADS) とし、それぞれ観測値および前回観測からの変化を測定する。PASSは「現在の状態が今後数カ月続いても許容できるか」を問う指標であり、二択（はい・いいえ）で全体的な許容度を示す²⁰⁾。WPAI-GHは直近7日間における健康問題が就労および日常活動に及ぼす影響を評価し、欠勤、就労中の障害、全体の就労障害、活動障害を百分率で算出する²¹⁾。就労関連項目については、就業者のみが回答する。MG-QOL 15rは過去数週間を対象としてMGに特異的な健康関連QOLを評価する15項目の患者報告アウトカムである²²⁾。各項目0～2点で採点し、総得点0～30で高得点ほどQOLが低い。FSSは9項目からなる疲労重症度の評価指標で、動機づけ、身体活動、仕事、家庭・社会生活など日常機能への影響および疲労の生じやすさと問題の程度を測定し、MGでは疲労の心理的負担の評価に用いられる²³⁾。HADSは不安7項目、抑うつ7項目の計14項目を各0～3点で評価し、不安と抑うつそれぞれ0～21点の範囲の合計点を算出する²⁴⁾。11点以上を有意な精神症状、8～10点を境界域、0～7点を正常と判定する。

4) データ収集

研究参加対象となりうる患者に対してウェブサイトですクリーニングアンケートを行い、組入基準・除外基準に基づき選定する。研究に参加した症例に対して、患者背景やePROを収集する。患者背景

は年齢、性別、就労形態、職種、失業経験、病欠・休職経験、収入減の経験、望まない配置転換の経験、医師とのコミュニケーション状況、併存症の有無（高血圧、骨粗鬆症、糖尿病、脂質異常症、白内障、緑内障、心疾患、経口ステロイド関連の併存症）、MGの診断と病歴（初回診断年・罹病期間、MGFA分類、自己抗体タイプ、既往治療）、現在のMG治療に関する項目〔FTの内容、初回FTからの期間、直近FTからの期間、併用MG治療の種類、経口ステロイドの1日量（mg/日）〕について取得する。

ePRO入力開始から120日目までMG-ADL, PASS, WPAI-GH, MG-QOL 15r, FSS, HADSの各PROを週次で測定する。

患者は“Google Play”または“Apple App Store”からアプリをインストールする。図2に示す画面から症状を選択し、ePROを報告する。回答データは参加者の端末から送信され、データ分析サーバに安全に保管される。ePROは質問発信から最大2日後までアプリ内で回答できるように設計されており、回答がなかった場合には、スマートフォンアプリに加えメールからリマインダー通知が送られる。

5) 統計解析

本研究では、記述統計により連続変数は平均と標準偏差、カテゴリ変数は症例数と割合で要約する。これに加え本体となる前向き観察研究では、主要評価であるMG-ADLの前回観測からの変化を時点ごとに可視化するとともに、2点以上の悪化を示した患者の割合をWilsonの95%信頼区間付きで提示する。また、各対象者について、MG-ADLの実測値と前回測定からの変化量をDay 1から次のFT施行までの期間で記録する。副次評価では、各対象のPASS, WPAI-GHの観測値と変化量のプロットを示し、Day 1から次回FT施行日までの期間で記録する。

現時点までの知見

2025年9月17日時点で15例の患者に対してスクリーニングが行われ、そのうち7例の患者が登録された。両患者集団の参加登録時点の背景を付表1に示す。スクリーニング対象患者15例のうち、該当なしの2例を除く13例（86.7%）がいずれかのFT治療を受けていた。

表1 参加登録時の患者背景

| 区 分 | 項 目 | | 登録患者 n = 7 |
|---------------|--|-----------------------------------|------------------|
| 患者 基本情報 | 年齢, 平均 (標準偏差) 歳 | | 41.1 (17.7) |
| | 男性, n (%) | | 2 (28.6) |
| | 女性, n (%) | | 5 (71.4) |
| MG 診断・病歴 | 罹病期間, n (%) | 3年未満 | 2 (28.6) |
| | | 3年以上5年未満 | 2 (28.6) |
| | | 5年以上10年未満 | 2 (28.6) |
| | | 10年以上 | 1 (14.3) |
| | 自己抗体タイプ, n (%) | AChR 陽性 | 1 (14.3) |
| | | MuSK 陽性 | 0 (0) |
| | | AChR と MuSK のどちらも陰性 | 5 (71.4) |
| | | どれにも該当しない | 1 (14.3) |
| MG 診断・病歴 | MGFA 分類, n (%) 〔最も悪かった時〕 | クラス I | 0 (0) |
| | | クラス IIa | 1 (14.3) |
| | | クラス IIb | 1 (14.3) |
| | | クラス IIIa | 2 (28.6) |
| | | クラス IIIb | 2 (28.6) |
| | | クラス IVa | 0 (0) |
| | | クラス IVb | 1 (14.3) |
| | | クラス V | 0 (0) |
| 現在の MG 治療 | FT の種類, n (%) | 免疫グロブリン療法 | 7 (100) |
| | | 血液浄化療法 | 1 (14.3) |
| | | ステロイドパルス療法 | 2 (28.6) |
| | 現在の FT 投与間隔, n (%) | 1 カ月未満 | 1 (14.3) |
| | | 1 カ月以上 3 カ月未満 | 1 (14.3) |
| | | 3 カ月以上 6 カ月未満 | 2 (28.6) |
| | | 6 カ月以上 12 カ月未満 | 0 (0) |
| | | 12 カ月以上 | 0 (0) |
| | | 決まった間隔はなく症状が悪くなったら施行 | 3 (42.9) |
| 患者報告 アウトカム | MG-ADL, 平均値 (標準偏差) | | 10.6 (6.3) |
| | FSS, 平均値 (標準偏差) | | 48.6 (13.9) |
| | PASS, n (%) | 現在許容可能な病状状態である 現在許容可能な病状状態ではない | 0 (0) 7 (100) |
| 医師との 関係性 | どの程度医師に 自身の症状を 理解してもらっていると 感じているか, n (%) | 1. 全く理解してもらえていない | 0 (0) |
| | | 2. あまり理解してもらえていない | 1 (14.3) |
| | | 3. ある程度理解してもらえている | 5 (71.4) |
| | | 4. よく理解してもらえている | 1 (14.3) |
| 医師との 関係性 | どの程度医師と 治療目標を 共有しているか, n (%) | 1. 全く共有していない | 0 (0) |
| | | 2. あまり共有していない | 3 (42.9) |
| | | 3. ある程度共有している | 4 (57.1) |
| | | 4. 十分共有している | 0 (0) |

連続変数は平均と標準偏差, カテゴリ変数は症例数と割合で要約した。

【略語】

MG, 重症筋無力症; AChR, アセチルコリン受容体;

MuSK, 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America;

FT, 速効性治療; WPAI-GH, 仕事の生産性および活動障害 - 健康全般; MG-ADL, 重症筋無力症 - 日常生活動作;

FSS, Fatigue Severity Scale; PASS, Patient Acceptable Symptom State

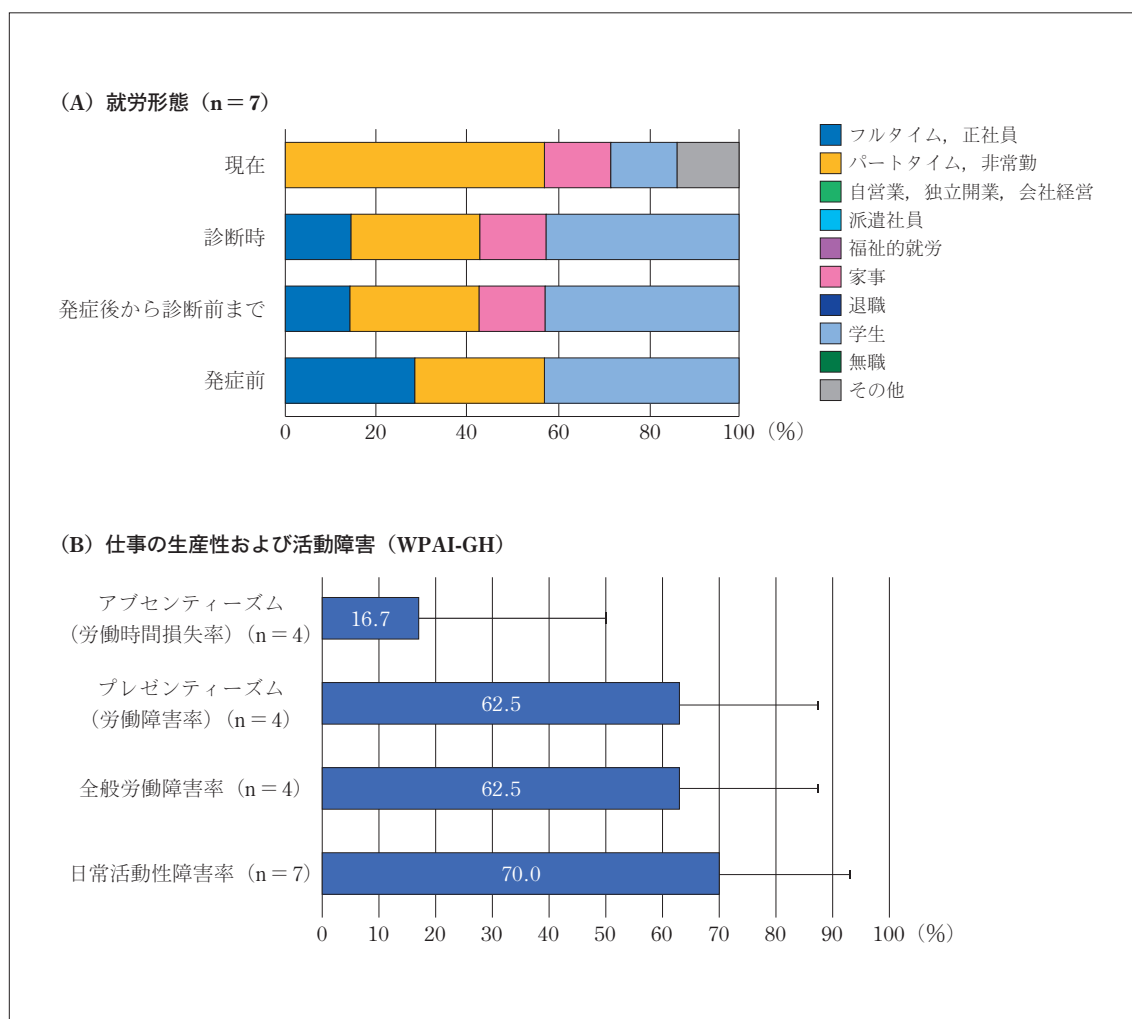


図3 スクリーニング対象患者における研究参加時までの日常動作・就労形態の状況

登録患者7例の参加登録時点の背景を表1に示す。MGFA分類は、患者報告によるとクラスⅢaとⅢbが各2例(28.6%)で、クラスⅡa, Ⅱb, およびⅣbが各1例(14.3%)だった。また、FTの種類については全7例が免疫グロブリン療法を受けており、FTの投与間隔は症状が悪くなったら施行している症例が3例(42.9%)で最も多く、次いで3カ月以上6カ月未満で施行しているのが2例(28.6%)であった。

登録患者7例の平均MG-ADLスコア(標準偏差)は10.6(6.3)で、PASSの質問に対して全例(100%)が「いいえ」と回答していた。

また、研究参加時点において、パートタイム・非常勤が4例(57.1%)と就労形態の多くを占めており、フルタイム、正社員として就労できている患者はいなかった(図3A)。診断時と比較すると、フルタイム、正社員は減少し、パートタイム・非常勤

は増加していた。同様の傾向はスクリーニング対象15例でも観察され、診断時以降にフルタイム、正社員は5例(33.3%)から1例(6.7%)に減少し、パートタイム・非常勤は5例(33.3%)から7例(46.7%)に増加していた(付表1)。

過去の就労就学への影響に関する質問項目では、全7例がなんらかの影響を経験しており、転職、休職、失業が各2例(28.6%)、望まない配置転換、休学、収入減少が各1例(14.3%)であった(付表1)。スクリーニング対象15例でも同様の傾向を示す結果だった。

登録患者のWPAI-GHの結果は、アブセンティーズム16.7%、プレゼンティーズム62.5%、全般労働障害率62.5%、日常活動性障害率70.0%であった(図3B)。

医師との関係性については、自身の症状を医師によく理解してもらえていると感じている患者は7例

のうち1例(14.3%)に留まっており、医師と治療目標について十分共有していると感じている患者はいなかった(付表1)。

考 察

本研究では、FTで治療中のgMG患者における症状の推移を、ePROとして経時的に記録する。我々が渉猟した範囲内で、本研究は日本のgMG患者を対象に、スマートフォンアプリを用いて症状の不安定さを可視化するはじめての取り組みである。先行研究で示されつつある遠隔モニタリングと同様に、MG領域で広く用いられるePROを頻回に取得することで、患者の症状の変動や不安定さが可視化されることが期待される。

本研究の臨床的な意義は、維持目的で間歇的に施行されるFTの投与間隔でしばしば経験される症状の「不安定性」を、患者視点の時系列データで定量化できる点にある。近年、原発性免疫不全症候群などIVIgの周期的な投与が必要な疾患において、再投与のタイミング前に症状悪化が再燃するパターンが存在することがリアルワールドデータの解析で明らかになっている²⁵⁾。MGにおける報告はまだそれほど多くはないものの、胎児性Fc受容体(FcRn)阻害薬を使用する際には個別化したサイクル設定の必要性が指摘されるなど、治療を間歇的な介入に依存せざるを得ないことによる課題が認識され始めている²⁶⁾²⁷⁾。こうした「不安定さ」を可視化することは、治療間隔や補助療法をはじめ、安定的に症状をコントロールするための治療戦略の最適化に貢献すると考えられる。

本研究は週次のMG-ADLの変化だけでなく、PASSやWPAI-GHの推移を同時に追うことができる点が特徴である。MG-ADLは症状の重症度と日常生活機能の変化を時系列に把握する上で有用だが、疾患コントロールが患者本人にとって「受け入れ可能」かどうか、そして症状が就労や日常活動に与える実質的影響までは十分に捉えきれない。PASSは患者が現在の状態を許容できるかを問う簡潔な二択尺度であり、患者の主観的安定性を評価することが可能で、MGにおいても副次評価項目としての利用可能性が示唆されている²⁸⁾。一方、WPAI-GHは過去7日間の欠勤・就労状況や全体の就労生産性低下、活動障害を定量化する指標で、臨床研究

での再現性と妥当性が示されている²¹⁾。MG領域でも重症度が高いほど仕事・活動の障害が増大するリアルワールドデータが報告されており、症状指標だけでは見えにくい社会経済的負担の可視化を可能にすることが期待される⁸⁾。本研究のプロトコルでは、MG-ADLに加えてPASSとWPAI-GHをePROとして週次で収集するため、症状の大きさ(MG-ADL)、患者にとっての受容可能性(PASS)、および実生活への機能的・経済的影響(WPAI-GH)を総合的に評価することで、治療間隔や介入方針の最適化に直結する臨床解釈を可能にする。

本研究の登録患者の背景情報から、FT治療下のMG患者は就労状況に様々な問題を抱えていることが示唆された。具体的には、登録患者の6割近くがパートタイムの就労に限られており、フルタイムの患者は一人もいなかった。そして、全例が過去に何かしらの就業就学への影響を過去に経験しており、同様の結果がスクリーニング対象患者でも観察された。これらの結果は、Naganeらが報告しているMG患者が失業や望まない転職、配置転換をしばしば経験している研究と概ね一致していた⁷⁾。MG患者は就労形態だけでなく仕事の生産性にも問題を抱えていることが報告されており⁸⁾、本研究のWPAI-GHの結果から、本邦でも同様であることがあらためて確認された。今回の報告は症例数が7例と限られているものの、これまでの知見を再現する回答が得られており、あらためてgMG患者がおかれている困難な状態が可視化される結果となった。実際、症状についてみていくと、本研究の登録患者は7例すべてがPASSネガティブ(現在許容可能な病状状態ではない)であり、スクリーニング対象患者でも80%がネガティブの回答であったことから、ほとんどの患者が現在の病状に満足していないことが確認された。このようにMG患者は就労や日常生活に大きな課題を抱えているにもかかわらず自身の症状がよく理解されていると感じている患者や治療目標を医師と十分に共有している患者はごく少数であった。本研究の結果は、近年のMG診療の進歩にもかかわらず、現在の病状や就労に問題を抱えているMG患者が未だに多く存在することを示唆するものとなった。

ePROの有用性については、MG患者を対象にスマートフォンやウェアラブルデバイスを用いた複数

の研究が、実現可能性を報告している。Steinらは、ePROを週次ないし月次でアプリから入力し、12週間の30例の検討でPRO全体の遵守率が96.6% (MG-ADL 96.1%, MG-QOL 15r 97.3%, PASS 94.9%)という高い回収率であったことを報告した¹⁶⁾。アンケート調査の結果、患者・医師ともに使用満足度が高く、継続利用の意向が高い結果となった。また、Steyaertらは米国37州から113例を遠隔で組み入れ、82例(73%)が試験を完了した。この研究では、日次ePROの報告により55%が増悪を経験していることが明らかとなり、増悪期間と非増悪期間ではMG-ADLに大きな差(中央値7対0.3)があることが示された¹⁷⁾。これらの研究は高頻度ePROが症状の変動や増悪兆候の検出、ひいては再投与時期などの治療計画の個別化に貢献する可能性を示唆している。本研究のスマートフォンアプリを用いたePROのデータ収集システムは、こうした先行報告で評価された項目に加え、WPAI-GHによる就労状況への影響を評価することにより、病院受診の負担なくgMG患者の症状変動を把握できる点が強みである。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、対象患者がデジタル機器の使用や患者会を通じた募集であるという選択バイアスがあり、一般化可能性を損なうおそれがある。第二に、自己申告データは思い出しバイアスを含めた情報バイアスの影響を受けやすく、症状の記録の正確性が課題となる。第三に、研究からの脱落やアウトカム入力の欠測の可能性があり、ePROの回収率の維持が課題となる。

結 論

本研究から、患者自身がスマートフォンアプリを使いePROを高頻度で報告することにより、FT維持療法下のgMGにおける症状コントロールの不安定さを可視化するとともに、QOLや就労状況に与える影響の検討が可能となることが期待できる。症例が集積し解析結果が得られることで、gMG患者の症状変動が日常生活に与える影響の理解が進み、安定的に症状をコントロールするための治療戦略の最適化に貢献することが期待される。

利 益 相 反

本研究はJohnson & Johnsonより資金提供を受け実施して

いる。鶴沢顕之：アルジェニクス，アレクシオン，中外製薬，ノバルティスファーマ，ユーシービージャパン，Johnson & Johnsonより講演料，およびJohnson & Johnsonより技術指導料を受領している。浅野帝太，佐賀洋介，堀尾浩史，高野智子：Johnson & Johnsonに雇用されている。能登真一：Johnson & Johnsonより技術指導料を受領している。

謝 辞

本調査にご参加・ご協力いただき、貴重なデータをご提供いただいた重症筋無力症患者会，全国筋無力症友の会，ならびに関係各位に深謝いたします。また，研究開始や本解析に際してご協力いただいた3Hメディソリューション株式会社と株式会社リニカル，および論文の草稿作成作業にご協力いただいた株式会社MeDiCUに感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, et al. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023;**14**:19-27.
- 2) Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;**96**:114-22.
- 3) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;**87**:419-25.
- 4) Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, Vissing J. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2022;**269**:3086-93.
- 5) Jackson K, Parthan A, Lauher-Charest M, Broderick L, Law N, Barnett C. Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study. *Neurol Ther*. 2023;**12**:107-28.
- 6) Dewilde S, Phillips G, Paci S, et al. The Burden Patients with Myasthenia Gravis Experience in Terms of Breathing, Fatigue, Sleep, Mental Health, Discomfort and Usual Activities in Comparison to the General Population. *Adv Ther*. 2024;**41**:271-91.
- 7) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;**7**:e013278.
- 8) Pesa J, Choudhry Z, de Courcy J, et al. The impact of myasthenia gravis severity on work and daily activities. *Muscle Nerve*. 2024;**69**:428-39.
- 9) McCallion J, Borsi A, Noel W, et al. Systematic review

- of the patient burden of generalised myasthenia gravis in Europe, the Middle East, and Africa. *BMC Neurol.* 2024;**24**:61.
- 10) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2014;**50**:493-500.
- 11) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017;**55**:794-801.
- 12) Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, et al. Effectiveness of early cycles of fast-acting treatment in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;**94**:467-73.
- 13) Liew WK, Powell CA, Sloan SR, et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2014;**71**:575-80.
- 14) Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nature Medicine.* 2022;**28**:809-13.
- 15) Chan YFY, Wang P, Rogers L, et al. The Asthma Mobile Health Study, a large-scale clinical observational study using ResearchKit. *Nature Biotechnology.* 2017;**35**:354-62.
- 16) Stein M, Stegherr R, Narayanaswami P, et al. App- and Wearable-Based Remote Monitoring for Patients With Myasthenia Gravis and Its Specialists: Feasibility and Usability Study. *JMIR Form Res.* 2025;**9**:e58266.
- 17) Steyaert S, Lootus M, Sarabu C, et al. A decentralized, prospective, observational study to collect real-world data from patients with myasthenia gravis using smartphones. *Front Neurol.* 2023;**14**:1144183.
- 18) Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology.* 1999;**52**:1487-9.
- 19) Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al; MG0003 study team. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;**22**:383-94.
- 20) Menon D, Barnett C, Bril V: Comparison of the single simple question and the patient acceptable symptom state in myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2020;**27**:2286-91.
- 21) Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics.* 1993;**4**:353-65.
- 22) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki Y, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve.* 2012;**46**:166-73.
- 23) Alekseeva TM, Gavrilov YV, Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol.* 2018;**265**:2312-21.
- 24) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;**67**:361-70.
- 25) Rojavin MA, Hubsch A, Lawo JP. Quantitative Evidence of Wear-Off Effect at the End of the Intravenous IgG (IVIG) Dosing Cycle in Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2016;**36**:210-9.
- 26) Fuchs L, Shelly S, Vigiser I, et al. Real-World experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis. *J Neurol.* 2024;**271**:3462-70.
- 27) Konno S, Uchi T, Kihara H, Sugimoto H. Real-World Case Series of Efgartigimod for Japanese Generalized Myasthenia Gravis: Well-Tailored Treatment Cycle Intervals Contribute to Sustained Symptom Control. *Biomedicines.* 2024;**12**:1214.
- 28) Mendoza M, Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology.* 2020;**95**:e1617-28.

付表1 参加登録時の患者背景

| 区 分 | 項 目 | スクリーニング対象 n = 15 | 登録患者 n = 7 |
|--------|--------------------------------------|--|---|
| 患者基本情報 | 年齢, 平均 (標準偏差) 歳 | 49.3 (16.1) | 41.1 (17.7) |
| | 男性, n (%) | 3 (20.0) | 2 (28.6) |
| | 女性, n (%) | 12 (80.0) | 5 (71.4) |
| | 職種, n (%) 〔診断時/現在〕 | 管理職 1 (6.7) / 1 (6.7) 専門的技術職 1 (6.7) / 3 (20.0) 事務従事者 3 (20.0) / 2 (13.3) 販売従事者 2 (13.3) / 1 (6.7) サービス職 1 (6.7) / 1 (6.7) 保安職 0 (0) / 0 (0) 農林漁業職 0 (0) / 0 (0) 生産工程職 1 (6.7) / 0 (0) 運搬, 清掃職 0 (0) / 0 (0) 学生 4 (26.7) / 1 (6.7) 無職 1 (6.7) / 1 (6.7) その他 1 (6.7) / 5 (33.3) | 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 2 (28.6) 2 (28.6) / 2 (28.6) 1 (14.3) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) 3 (42.9) / 1 (14.3) 1 (14.3) / 1 (14.3) 0 (0) / 1 (14.3) |
| | 就労形態, n (%) 〔発症前/発症後から診断前/診断時/現在〕 | フルタイム, 正社員 5 (33.3) / 5 (33.3) / 5 (33.3) / 1 (6.7) パートタイム, 非常勤 6 (40.0) / 5 (33.3) / 5 (33.3) / 7 (46.7) 自営業, 独立開業, 会社経営 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 1 (6.7) 派遣社員 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) 福祉的就労 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 1 (6.7) 家事 0 (0) / 1 (6.7) / 1 (6.7) / 2 (13.3) 退職 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) 学生 4 (26.7) / 4 (26.7) / 4 (26.7) / 1 (6.7) 無職 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) その他 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 2 (13.3) | 2 (28.6) / 1 (14.3) / 1 (14.3) / 0 (0) 2 (28.6) / 2 (28.6) / 2 (28.6) / 4 (57.1) 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 1 (14.3) / 1 (14.3) / 1 (14.3) 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) 3 (42.9) / 3 (42.9) / 3 (42.9) / 1 (14.3) 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) / 0 (0) / 1 (14.3) |
| | 就労就学に影響のあった経験, n (%) | 転職 3 (20.0) 望まない配置転換 1 (6.7) 休職 4 (26.7) 失業 3 (20.0) 休学 2 (13.3) 収入減少 4 (26.7) 特に変化はなかった 3 (20.0) その他 3 (20.0) | 2 (28.6) 1 (14.3) 2 (28.6) 2 (28.6) 1 (14.3) 1 (14.3) 0 (0) 3 (42.9) |
| | 罹病期間, n (%) | 3年未満 2 (13.3) 3年以上5年未満 4 (26.7) 5年以上10年未満 4 (26.7) 10年以上 5 (33.3) | 2 (28.6) 2 (28.6) 2 (28.6) 1 (14.3) |
| | 自己抗体タイプ, n (%) | AChR 陽性 6 (40.0) MuSK 陽性 1 (6.7) AChR と MuSK のどちらも陰性 7 (46.7) どれにも該当しない 1 (6.7) | 1 (14.3) 0 (0) 5 (71.4) 1 (14.3) |
| | MGFA 分類, n (%) 〔最も悪かった時/現在〕 | クラス I 1 (6.7) / 2 (13.3) クラス IIa 2 (13.3) / 9 (60.0) クラス IIb 2 (13.3) / 0 (0) クラス IIIa 3 (20.0) / 3 (20.0) クラス IIIb 3 (20.0) / 0 (0) クラス IVa 0 (0) / 0 (0) クラス IVb 4 (26.7) / 1 (6.7) クラス V 0 (0) / 0 (0) | 0 (0) / 0 (0) 1 (14.3) / 4 (57.1) 1 (14.3) / 0 (0) 2 (28.6) / 2 (28.6) 2 (28.6) / 0 (0) 0 (0) / 0 (0) 1 (14.3) / 1 (14.3) 0 (0) / 0 (0) |
| | 併存症, n (%) 〔これまでのステロイド関連合併症〕 | 抑うつ 4 (26.7) 気分の変化 5 (33.3) 性格の変化 2 (13.3) 外見の変化 12 (80.0) 体重増加 8 (53.3) 多毛 3 (20.0) 当てはまるものはない 1 (6.7) | 2 (28.6) 3 (42.9) 1 (14.3) 5 (71.4) 2 (28.6) 0 (0) 1 (14.3) |

連続変数は平均と標準偏差, カテゴリ変数は症例数と割合で要約した。

【略語】

MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; AChR, アセチルコリン受容体; MuSK, 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ

付表1 参加登録時の患者背景（つづき）

| 区 分 | 項 目 | | スクリーニング対象 n = 15 | 登録患者 n = 7 |
|--------------------------------|--|-------------------|---------------------|---------------|
| 現在の MG 治療 | FT の種類, n (%) | 免疫グロブリン療法 | 11 (73.3) | 7 (100) |
| | | 血液浄化療法 | 1 (6.7) | 1 (14.3) |
| | | ステロイドパルス療法 | 4 (26.7) | 2 (28.6) |
| | | 該当なし | 2 (13.3) | 0 (0) |
| | 現在の FT 投与間隔*, n (%) | 1 カ月未満 | 1 (7.7) | 1 (14.3) |
| | | 1 カ月以上 3 カ月未満 | 1 (7.7) | 1 (14.3) |
| | | 3 カ月以上 6 カ月未満 | 4 (30.8) | 2 (28.6) |
| | | 6 カ月以上 12 カ月未満 | 1 (7.7) | 0 (0) |
| | | 12 カ月以上 | 0 (0) | 0 (0) |
| | 決まった間隔はなく症状が悪くなったら施行 | | 6 (46.2) | 3 (42.9) |
| 併用 MG 治療のタイプ, n (%) | 抗コリンエステラーズ薬 | 11 (73.3) | 5 (71.4) | |
| | 内服ステロイド | 13 (86.7) | 7 (100) | |
| | 免疫抑制薬 | 12 (80.0) | 7 (100) | |
| | FcRn 阻害薬 | 1 (6.7) | 0 (0) | |
| | 補体阻害薬 | 2 (13.3) | 0 (0) | |
| 経口ステロイド 1 日量 (mg/ 日), n (%) | 中央値 (範囲) | 6 (5, 15)** | 5 (5, 15) | |
| | > 40 | 0 (0) | 0 (0) | |
| | 21 ～ 40 | 0 (0) | 0 (0) | |
| | 11 ～ 20 | 2 (13.3) | 2 (28.6) | |
| | 6 ～ 10 | 6 (40.0) | 1 (14.3) | |
| | 1 ～ 5 | 5 (33.3) | 4 (57.1) | |
| | 使用なし | 2 (13.3) | 0 (0) | |
| | MG-ADL | 平均値 (標準偏差) | 7.5 (5.6) | 10.6 (6.3) |
| 中央値 | | 6 | 8 | |
| 範囲 | | (0.0, 20.0) | (5.0, 20.0) | |
| 四分位範囲 | | (4.5, 9.0) | (6.0, 14.5) | |
| FSS | 平均値 (標準偏差) | 43.3 (14.0) | 48.6 (13.9) | |
| | 中央値 | 47 | 54 | |
| | 範囲 | (12.0, 58.0) | (18.0, 58.0) | |
| | 四分位範囲 | (37.5, 54.0) | (49.5, 55.5) | |
| PASS, n (%) | はい | 3 (20.0) | 0 (0) | |
| | いいえ | 12 (80.0) | 7 (100) | |
| WPAI-GH, % | アブセンティーズム (労働時間損失率)*** | 平均値 (標準偏差) | 10.2 (20.8) | 16.7 (33.3) |
| | | 中央値 | 0 | 0 |
| | | 範囲 | (0, 66.7) | (0, 66.7) |
| | | 四分位範囲 | (0, 10) | (0, 16.7) |
| | プレゼンティーズム (労働障害率)*** | 平均値 (標準偏差) | 46.4 (26.6) | 62.5 (25.0) |
| | | 中央値 | 50 | 50 |
| | | 範囲 | (0, 100) | (50, 100) |
| | | 四分位範囲 | (30, 50) | (50, 62.5) |
| | 全般労働障害率*** | 平均値 (標準偏差) | 48.1 (27.1) | 62.5 (25.0) |
| | | 中央値 | 50 | 50 |
| | | 範囲 | (0, 100) | (50, 100) |
| | | 四分位範囲 | (30, 52.5) | (50, 62.5) |
| | 日常活動性障害率 (仕事外) | 平均値 (標準偏差) | 58.7 (24.2) | 70.0 (23.1) |
| | | 中央値 | 70 | 80 |
| | | 範囲 | (30, 100) | (30, 100) |
| | | 四分位範囲 | (30, 80) | (60, 80) |
| 医師との関係性, n (%) | どの程度医師に 自身の症状を 理解してもらっていると 感じているか | 1. 全く理解してもらえていない | 0 (0) | 0 (0) |
| | | 2. あまり理解してもらえていない | 3 (20.0) | 1 (14.3) |
| | | 3. ある程度理解してもらえている | 8 (53.3) | 5 (71.4) |
| | | 4. よく理解してもらえている | 4 (26.7) | 1 (14.3) |
| | どの程度医師と 治療目標を共有しているか | 1. 全く共有していない | 1 (6.7) | 0 (0) |
| | | 2. あまり共有していない | 4 (26.7) | 3 (42.9) |
| | | 3. ある程度共有している | 9 (60.0) | 4 (57.1) |
| | | 4. 十分共有している | 1 (6.7) | 0 (0) |

連続変数は平均と標準偏差，カテゴリ変数は症例数と割合で要約した。

* : FT を使用しているスクリーニング対象患者 13 例における統計量を提示した。

** : 経口ステロイドを使用しているスクリーニング対象患者 13 例における統計量を提示した。

*** : WPAI-GH の各項目を評価可能なスクリーニング対象患者 11 例と登録患者 4 例におけるそれぞれの統計量を提示した。

【略語】

FT, 速効性治療 ; WPAI-GH, 仕事の生産性および活動障害 - 健康全般 ; FSS, Fatigue Severity Scale ; MG-ADL, 重症筋無力症 - 日常生活動作

Symptom Fluctuation and Associated Impact on Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis in Japan:

Study Design of a Prospective Observational Study Using Electronic Patient-Reported Outcomes

Akiyuki UZAWA¹⁾ / Teita ASANO^{2)*} / Yosuke SAGA²⁾ / Hiroshi HORIO²⁾ /
Tomoko TAKANO²⁾ / Shinichi NOTO³⁾

1) Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

2) Medical Affairs Division, Johnson & Johnson

3) Department of Rehabilitation, Niigata University of Health and Welfare, Niigata

*: Corresponding author

Abstract

Purpose: Generalized Myasthenia Gravis (gMG) features intra- and inter-day symptom fluctuations. These instabilities often occur between outpatient visits and can impair quality of life (QOL) and work productivity, yet they are difficult to capture in routine clinical care. Smartphone-based electronic Patient-Reported Outcomes (ePRO) may enable high-frequency symptom monitoring outside hospital care. We aimed to evaluate the association between symptom fluctuations and QOL in-patients with gMG using out of-hospital ePRO recordings in Japan. This profile study reports the design of a prospective, observational study and describes early findings.

Methods: This is a descriptive analysis of the prospective observational study of adults with gMG receiving maintenance fast-acting treatment (FT) in routine outpatient care (jRCT1050250104). Patients are recruited via patient organizations (September-October in 2025), provide electronic consent, and complete a 120-day observation using a smartphone web application. Patients eligible for screening self-reported their status through a web-based questionnaire. Weekly ePROs include MG-activities of daily living (ADL) as the primary outcome, with clinically meaningful deterioration defined as a ≥ 2 -point increase between time points; patient acceptable symptom state (PASS), fatigue severity scale (FSS), MG-QOL 15r, work productivity and activity impairment-general health (WPAI-GH), and hospital anxiety and depression scale (HADS) are collected as secondary outcomes.

Findings to date: As of September 17th, 2025, screening and enrollment were ongoing; 15 patients had been screened, and 7 had been enrolled. All seven enrolled patients (100.0%) reported some impact on their ability to work or study. At the time of study enrollment, part-time or non-regular employment was most common (4 out of 7, 57.1%), and no patients were employed full-time as regular employees. Furthermore, only one patient (14.3%) felt that their physicians had a good understanding of their symptoms, and none felt that treatment goals were sufficiently shared with their physicians.

Discussion: Weekly ePRO collection for patients with gMG undergoing FT could be useful in Japanese clinical practice. This approach can visualize instability of symptoms between FT cycles from the patient perspective while concurrently capturing impacts on QOL and work. Continued accrual and prespecified analyses are expected to inform reconsideration of current treatment strategy for symptom control between FT from the patient perspective.

Key words: Generalized Myasthenia Gravis (gMG), Health-Related Quality of Life (HRQoL), work productivity, Smartphone-based electronic Patient-Reported Outcomes (ePRO), MG-activities of daily living (ADL)